

優先権主張
1975年7月29日
P.25 33 82/0
西ドイツ



⑯ 日本国特許庁

公開特許公報

①特開昭 52-17468

④公開日 昭52(1977)2.9

②特願昭 51-91186

③出願日 昭51(1976)7.29

審査請求 未請求 (全23頁)

庁内整理番号

6767 44
7043 44
5921 44

⑤日本分類

16 E05/1
30 G11B 23/20
30 H05Z

⑥Int. Cl²

C07D 277/18//
A61K 31/425

特 許 願 (特許法第13条の規定による特許出願)
昭和51年7月29日

特許庁長官 殿

1.発明の名称
チアゾリジン誘導体およびその製法

2.特許請求の範囲に記載された発明の数

3.発明者
住所 西ドイツ連邦共和国アルテンハイム/タウヌス・ガルテン
シュトライセ 8番
氏名 ハンス・ヨーヒエン・ラング (外名)

4.特許出願人
住所 西ドイツ連邦フランクフルト・アム・マイン(番地なし)
名称 ヘキスト・アクテーエンダゼルシヤフト
代表者 アルベルト・シューラー
ハンス・ハイイング・ロイター
国籍 西ドイツ

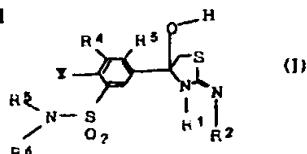
5.代理人
住所 東京都千代田区麹町3丁目2番地(相生第一ビル)
電話 3512 2022
氏名 (6256) 山 51 091186 白

明細書

1.発明の名称 チアゾリジン誘導体およびその
製法

2.特許請求の範囲

1) 一般式 I



[ただし式中、R¹は1～4個の炭素原子を有するアルキルまたはアルケニル基、3～6個の炭素原子を有するシクロアルキル基であり、R²は1～6個の炭素原子を有するアルキルまたはアルケニル基(それらは場合によつては1～2個の炭素原子を有するアルコキシ基により置換されている)、3～5個の炭素原子を有するシクロアルキル基、アルキル部分に1～2個の炭素原子を有するフェニルアルキ

ル基を表わし、またR³およびR⁴とで2ないし4個の炭素原子を有する結合により積分かれしたアルキレン基を表わすこともでき、Yは塩基、堿基、またはメチル基を表わし、且つR³およびR⁴は水素、塩基、堿基またはメチルを表わすがただしその基R³またはR⁴は同時に水素を表わさずまた同時に塩基、堿基またはメチルを表わさないものとし、R⁵およびR⁶は水素または1～4個の炭素原子を有する低級アルキルを表わし、R⁷はその他のエニルアルキル誘導体を表わすことができる]のチアゾリジン誘導体ならびにそれらの薬理学的に許容しうる酸との酸付加物。

2) 4-(3,4-ジクロル-5-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール-堿化水素塩。

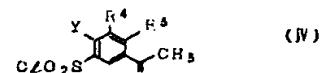
3) 3 - エチル - 2 - エチルイミノ - 4 - (3,4 - ジクロル - 5 - スルフアモイルフェニル) - 1,3 - テアゾリジン - ダ - オール - 氧化水素酸塩。

4) 4 - (3,4 - ジクロル - 5 - スルフアモイルフェニル) - 3 - イソプロピル - 2 - イソプロピルイミノ - 1,3 - テアゾリジン - ダ - オール - 氧化水素酸塩。

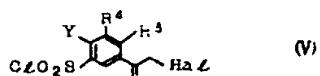
5) 4 - (2,4 - ジクロル - 5 - スルフアモイルフェニル) - 3 - メチル - 2 - メチルイミノ - 1,3 - テアゾリジン - ダ - オール。

6) 3 - エチル - 2 - エチルイミノ - 4 - (2,4 - ジクロル - 5 - スルフアモイルフェニル) - 1,3 - テアゾリジン - ダ - オール - 氧化水素酸塩。

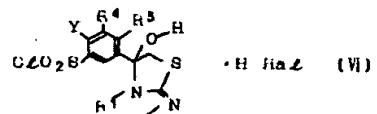
7) 3 - (2,4 - ジクロル - 5 - スルフアモイルフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 2,3,5,6 -



(ただし式中、B³、E⁴ および Y は前記に記載した意味を有する) の化合物をハロゲン化剤で処理し、得られた一般式 V



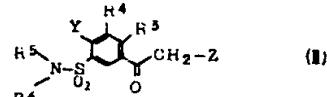
(ただし式中、R₃、R₄ および Y は前記に記載した意味を有し、且つ R₁ は Cl または Br を表わす) の α-ハロゲンケトンを検査によつては単離または精製することなく式(Ⅳ)のテオブ
ラシと反応させ、得られた一級式(Ⅴ)



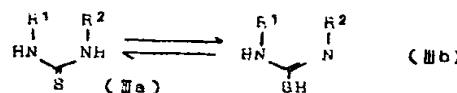
(ただし式中、 R_1, R_2, R_3, R_4 よび γ は上記の意味を有する) のテアソリジン液体を一

特開昭52 17468(2)
テトラヒドロイミダゾン [2,1-b] テアゾール
堿化水素 鹽塩。

8) 前記第1項記載の化合物を製造するにあたり、(a)一般式】



(ただし式中、R₅、R₄、R₅、R₆ および Z は前記に記載した意味を有し、且つ Z は無機酸または有機酸の活性化されたエステル残基を表わす) の化合物を一般式且

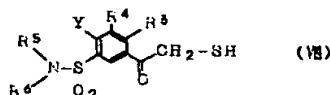


(ただし式中、 R^1 および R^2 は前記に記載した意味を有する)のテオ尿素(それは式 a および b の両方の形で存在することができる)と反応させるか、または $\text{b} \rightarrow$ 一般式 IV

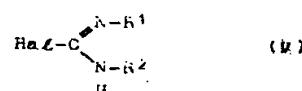
511



(ただし式中、R₅およびR₆は上記の意味を有する)のアンモニア、銅／銀または第2族アミニと反応させるか、または(+)一般式用



の化合物を式V

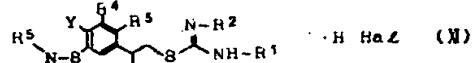


(ただし) および II 式中、 R₁ ~ R₄ および Y は前記に記載した意味を有し、且つ hal は塩素または臭素を表わす) の化合物と反応させるか、または II 式中の化合物をカルボジイミド X



(X)

(ただし式中、R¹およびR²は前記に記載した意味を有する)と反応させるか。e)一般式Ⅱ



H

OH

S

NH-R¹

H

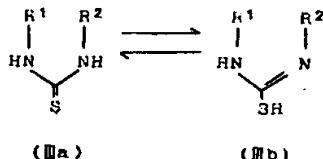
Hal

Z

H

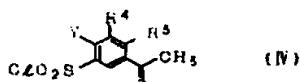
Hal

しただし式中、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびYは上記に記載した意味を有し、且つ2柱は無機または有機能の活性化されたエステル強基を表わす化合物を一般式Ⅳ



(ただし式中、R¹およびR²は上記に記載した意味を有する)のチオ尿素(それは式R¹およびR²の両万の形で存在することができる)と反応させるか。または

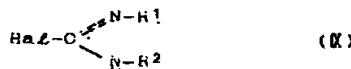
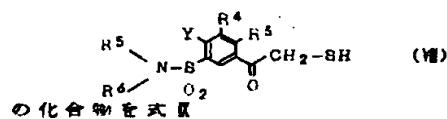
b) 一般式



(ただし式中、 R^5 、 R^4 および Y は上記に記載した意味を有する) の化合物をハロゲン化。

（ただし式中、H₅およびR₆は上記の意味を有する）のアンモニア、第1試または第2試アミンと反応させるか、または

c) 一般式消



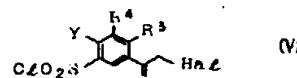
(ただし環式およびⅣ式中、R'ないしR₆およびYは上記に記載した意味を有し、Halは塩基または異素を置換する）の化合物と反応させるか。

d) 式量の化合物をカルボジイミド X

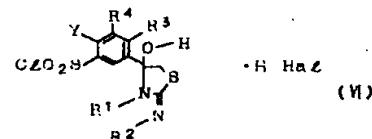


(ただし式中、 R^1 および R^2 は上記に記載した意味を有する)と反応させるか。

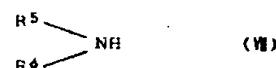
で處理し、得られた一般式 V



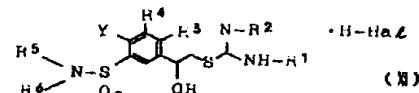
(ただし式中、 R^3 、 R^4 および Y は上記に記載した意味を有し、且つ Hal は Cl または Br を表わす) の α-ハログンケトンを総合によつては単離または精製することなく式Ⅲのチオ尿素と反応させ、得られた一般式Ⅳ



(たたし式中、ト1、H2、R3、R4 およびとは上記の断面を有する)のテアゾリジン誘導体を一
般式用

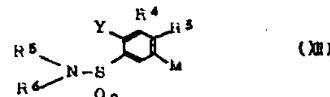


e) 一般式

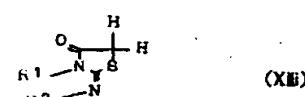


(ただし式中、R₁~R₆およびYは上記に記載した意味を有し、且つHalは塩素または臭素を表わす)の化合物を酸化剤で処理するか、

1) 一般式



(ただし式中、R⁵およびR⁶は水素を表わさず且つY、R³およびR⁴は臭素を表わさないが、それ以外の上記の意味を有し、且つMはリチウムまたはMgBr基を表わす)の化合物を一般



(ただし式中、R¹およびR²は上記の意味を有する)の化合物と反応させ、得られた反応生成物を加水分解に付し、

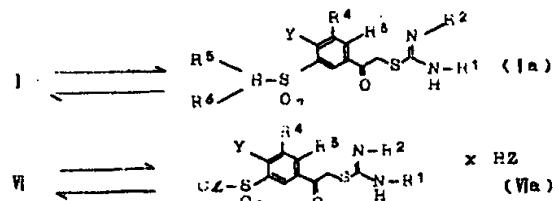
そして任意に方法(2)~(5)により得られた一般式Iの化合物を有機または無機の酸と反応させてそれらの酸付加物を生成するか、または得られた一般式Iの化合物の塩を塩酸で処理し、式Iを有する遊離の塩基性化合物に変換することを特徴とする。

無機酸としてはたとえはハロゲン化水素酸たとえは塩酸および臭化水素酸、ならびに硫酸、磷酸およびアミド酸があげられる。

有機酸としてはたとえは甘酸、酢酸、安息香酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、屈石酸、クエン酸、サリチル酸、オキシエタンスルホン酸、エチレンジアミン四酢酸、メタニスルホン酸、2-トルエンスルホン酸などがあ

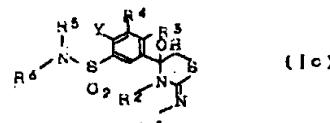
げられる。

化合物IおよびIIはそれらの互変異性形で存在することができる。



本発明による式Iの化合物はさらにそれらの可能な幾何異性構造で存在することができる。

平衡状態において開鎖状互変異性形Iaよりも式Iの環状化合物IIが優位に存在し、R¹およびR²が異なるつている場合には式Ic



の位置異性化合物およびそれらの酸付加物も存

在する。両方の環状異性体IまたはIIまたはそれらの酸付加物のいずれが優先的に存在するかということとは、その状態における競争率R¹またはR²の種々の立体的な不定の大ささに關係して、立体的により小さな置換基がチアゾリジン環系の3位に優先的に存在する。簡単のために本発明による化合物に対して各物質の可能な異性形または互変異性形のうちの1つだけが示されている。

方法(2)は、化合物Iをチオ尿素と1:1ないし1:1.5のモル比で反応させることにより有利に行なわれる。チオ尿素を大過剰モル使用しても一般に著しい有利性は得られない。その反応は不活性溶媒、たとえは極性有機溶媒、たとえはジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ニトロメタン、ジエチレングリコ

ールジメチルエーテルおよびその類似物中で有利に行なわれる。しかしながら特に有利な反応媒質としては、酢酸の低級アルキルエステルたとえは酢酸メチルエステルおよび酢酸エチルエステル、1~4個の炭素原子を有する低級アルコール特にメタノール、エタノール、イソブロパノール、ならびに低級ジアルキルケトンたとえはアセトン、メチルエチルケトンが示される。また上記に記載した溶媒の混合物も使用することができる。たとえは单独ではあまり適当でない溶媒と上記に記載した溶媒との混合物、たとえはメタノール/ベンゼン、エタノール/トルエン、メタノール/ジエチルエーテル、エタノール/四塩化炭素、アセトン/クロロホルムを使用することもでき。その酸性溶媒が過剰に存在するのが有利である。その場合これらの反応物質をそれぞれ溶液に添加するかまたは溶媒

することができる。原則として試験を併用せずに反応物質を加えることができ、特に可能な限り低い沸点のテオ尿素を沸点以上で処理する場合にそうすることができる。しかしながら熱反応が進行する結果として副反応が生起する可能性があり。したがつてこの方法は溶媒中で反応させる方法と比較すると有利ではない。その反応は適度に発熱して進行し0~100℃好ましくは10~70℃で行なうことができる。20~55℃の範囲の濃度が特に有利である。

反応時間は反応速度により広範囲にわたり、高い温度範囲では2分間でありまた低温の場合60時間にも及ぶ。有利な温度範囲では一般にその反応時間は5分間ないしよりの時間である。

既付加塩の形の化合物Iは難溶性のためしばしば反応の進行中に沈殿することがある。その場合任意に反応終了後に適当な沈殿剤を加える

との反応は最もの場合下では実質的に定量的に進行するので、和られた目的の化合物の収率が受け大抵の場合すでに分析的に純粋である。

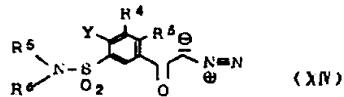
使用されるテオ尿素Ⅰについては大部分文献に記載されている物質が問題になつていて。それらはアミンをイソテオシアート、二酸化炭素またはテオフオスゲンと反応させることにより既知の方法で製造される[Houhen-Weyl著
Diethoden der organischen Chemie] 第2巻第884頁(1955)を参照]。

式Iの化合物において活性化されたエステルの強度Yとしては、たとえばCl、Br、J、
-O-CO-C₆H₄-NO₂、CH₃-SO₂-O-、O₂H₅-SO₂-O-、
O₂H₅-SO₂-O-、CH₃C₆H₄-SO₂-O-が問題になる。それらは種々の方法により得ることができる。

たとえば一般式XIV

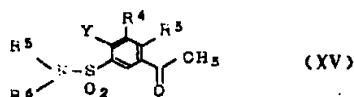
特開昭57-17468(6)

ことにより收率を高めることができる。沈殿剤としてはたとえば炭酸水素ナトリウムまたはベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、石油エーテル、リグロイン、四塩化炭素が使用され、特にアルキル部分に1~4個の炭素原子を有する酢酸の低級アルキルエステルたとえば酢酸エチルエステルおよび酢酸ローブチルエステルがあげられ、4~8個の炭素原子を有するジアルキルエーテルたとえばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルおよびジーコーブチルエーテルが最も優秀である。反応を行なつたのちに溶液が得られる場合には、任意に反応溶液を前以て濃縮したのちに、上記に記載した沈殿剤の1つを用いて化合物Iの塩を好ましく沈殿させるか、または不純物などを除去するためにその溶液を操作下に上記に記載した沈殿剤の中に戻して加えるのが有利である。化合物Iのテオ尿素Ⅰ



のジアゾケトンを酸で処理し式Iのケトンに変換することができる。

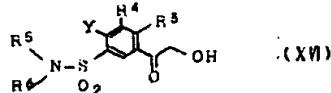
ジアゾアルカンは極めて有機で爆発性があり且つ取り扱いが困難であるので、一般式XV



の化合物を適当なハロゲン化剤、たとえば元素状の塩または臭素、スルフリルクロリド、モノクロル炭素、臭化第二鉄、ブロムジオキサン、N-ブロムコハク酸イミドと文献に知られている条件下に反応させることにより、式I(ただし式中、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびYは上記の意味を有し、且つYは塩または臭素を表わす)の化

合物を製造するのが有利である。

最後に式Ⅲの化合物は一般式XVI



のローヒドロキシケトンを文献既知の条件下に有機および無機酸の活性化された誘導体、たとえばメタンスルホン酸クロリド、エタンスルホン酸クロリド、ベンゼンスルホン酸クロリド、p-トルエンスルホン酸クロリド、テオニルクロリド、三塩化鉄、三塩化鉄、オキシ塩化鉄、p-ニトロベンジルクロリドと反応させることによつてもなお得ることができる。

方法⑥によれば一般式Ⅳのスルホクロリドをハロゲン化剤たとえば元素状塩素、スルフリルクロリド、モノクロル尿素、ブロムジオキサン、N-ブロムコハク酸イミドと反応させるが、物

見てもよい。臭素を添加するための希釈剤としては上記に記載した不活性溶媒またはそれらの混合物が適当である。

化合物Ⅳの臭化第二鉄によるブロム化はJ. Org. Chem. 第29巻第3459頁(1964)に記載された方法と同様にして行なわれるが、その結果ケトンⅣを水およびアルコールを含まない酢酸エ斯特または酢酸エ斯特/クロロホルム混合物中で2モルの粉末にした臭化第二鉄とともに、臭化第二鉄の暗黒色が消失しその代りに茶色の臭化第一鉄が沈殿するまで煮沸し、次いで加熱により分離することができる。

塩素化剤としては特にスルフリルクロリドが適しており、それを適当な溶媒中、好ましくはハロゲン化塩化水銀たとえばクロロホルムまたは四塩化炭素中の化合物Ⅳの溶液または懸濁物と反応させる。好ましくは5~30時間、10°

に元素状臭素または臭化第二鉄と反応させる。Ⅳを異常でハロゲン化する際には、不活性溶媒たとえばハロゲン化銀水銀たとえばクロロホルムまたはメチレンクロリド、氷酢酸好ましくは酢酸の低級アルキルエ斯特たとえば酢酸メチルエ斯特、酢酸エチルエ斯特、酢酸ローブルエ斯特、または上記の溶媒の混合物中で、当モル量のⅣの溶液または懸濁物に0°ないし50°Cで、好ましくは10°~35°Cで臭素を希釈せずにかまたは希釈して滴加するという方法で有利に行なわれる。ケトンのハロゲン化は酸により触媒作用を受けるので、触媒量の最好ましくは臭化水銀を最初から加えておくか、または少量の臭素を滴加しついでハロゲンの色が消えるまでその反応混合物を加温することにより、反応に必要なプロトンを発生させる。その結果時間であれは上記に記載した範囲を越

~100°C、好ましくは20°~80°Cの恒温範囲で反応を行ない、場合によつては前以つてその反応混合物を濃縮したのちに水水で加水分解し且つ有機形を後処理する。

各方法により得られた溶液または懸濁物を適当には減圧下に蒸発させ、残留物として得られた化合物Vを不活性溶媒たとえばベンゼン、トルエン、四塩化炭素、シクロヘキサン、石油エーテルなどからの結晶化により精製する。しかしながら有利にはそのようにして得られた化合物Vをさらに精製操作を行なわずに、適当な不活性溶媒中で当モル量のテオ尿素と反応させ一般式Ⅴの化合物に変換する。ハロゲンケトンVを前以つて半滴せずにテオ尿素と反応させる場合、使用すべきテオ尿素の量は各ケトンⅣに対して計算される。1.2モルのテオ尿素を使用した場合Ⅴの収率を高めることができると、

他方大過剰の旨を使用しても著しい利点は得られない。不活性溶媒としてはたとえば純粋なジメチルホルムアミドおよびジメチルアセトアミド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ニトロメタン、ジエチレンクリコールジメチルエーテルなどが使用される。特に適当な溶媒としては酢酸の低級アルキルエステルたとえば酢酸メチルエステル、酢酸エチルエステル、酢酸カーブチルエステルならびに低級ジアルキルケトンたとえばアセトンおよびメチルエチルケトンが避けられる。上述の溶媒の化合物も全く同様に使用することができる。その反応は適度に発熱して実行し、0°～60°好ましくは20°～40°で行なわれる。その反応時間は特に適用される反応温度によつてとなり、5分間から40時間の間である。

式Vのチアソリジンは大抵の物質難溶性で反

ことができる。しかしながら化合物Vに強く熱を加えるのを避けるために沈殿法が特に有利である。さらに式Vの各生成物を純粹で不活性な溶媒たとえばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、アセトン、アセトニトリル、ニトロメタンに0°～30°で溶解し、場合によつてはその溶液を活性炭で処理し、汎過したのちに上述の沈殿剤を用いてその化合物を沈殿させる。

ハログンケトンVのチオ尿素Ⅲとの反応によりチアソリジンVを生成する際の反応速度が一般的であることは、まずチオ尿素ⅢがVのフロムケトン基と特異的に反応しクロルスルホニル基は効率されないということ、つぎに化合物VおよびⅢのスルホンクロリド基は活性基として反応するチオ尿素Ⅲが存在するにもかかわらず化合物Vのヒドロキシ基とは反応しないと

応が進行するにつれて次第してくる。そこで反応が終わつた時点で、必要な場合には前以つて濃縮したのちに適当な沈殿剤を加えることによりVの収率を改善することができる。沈殿剤としては方法a)で使用した溶媒と同様の性質のものが適している。反応終了後に溶媒が残られるので、必要な場合には前以つてその反応混合物を濃縮したのちに、上記に挙げた沈殿剤を用いて式Vの化合物を適当に沈殿させるか、または攪拌しながら各沈殿剤中に汎過して加えるのが有利である。そのようにして製造された式Vの化合物は一般に純度の高い点ですぐれている。それにもかかわらず化合物Vの精製が是非とも必要である場合には、それらを不活性で適当なそしてできるだけ水およびアルコールを含まない溶媒たとえばアセトン、メチルエチルケトン、アセトニトリル、ニトロメタンから再結晶する

いう点を考慮すると無くべきことである。

そのようにして得られた一般式Vのスルホン基クロリドを式Vのアンモニアまたはアミンと反応させて、式Vの化合物を生成する。その際アンモニアおよびアミンⅢの水溶液ならびに液體アンモニアまたは純粋なアミンを過剰に使用することができ、その場合過剰のアンモニアまたはアミンは同時に溶媒としても働く。その反応は有機溶媒中で、たとえばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチレンクリコールジメチルエーテル中でも同様に行なうことができ、その他にももちろん1～4個の炭素原子を含む低級アルコール、たとえばメタノール、エタノールまたはイソブロバノールが特に適している。スルホンクロリドVをスルホンアミドⅣに変換するためには、2モル

の補助塩基の存在下にノモルのアンモニアまたはアミン用が無論的に必要である。それゆえに反応を行なうにはスルホクロリドノモルあたり少なくとも2モルのアンモニアまたはアミン用を使用するような方法で行なうことができる。この反応においてはスルホクロリドノモルあたり3~4モルのアンモニアまたはアミン用を使用するのが有利であるが、大過剉の用を使用することもできる。補助塩基の存在下に操作する場合にはノモルまたは2モルのアンモニアまたはアミン用を用いても操作することができます、その場合約1~6モル当量の補助塩基が使用される。補助塩基としては無機および有機の水酸化物、炭酸塩および重碳酸塩ならびに弱い無機および有機酸の塩溶液が適当であり、すべての場合に第3級アミンたとえばトリエチルアミン、トリローブチルアミン、メチルジシクロヘ

原子を残わす場合には、できるだけpHを2.5～3.5に調節すべきである。化合物Ⅰは大抵は水で沈殿させたのちただちに粘稠な油の形で分離し、それは特に置換基R¹およびR²が小さい場合に幾分急速に結晶化してくる。適当な溶媒たとえば水、エーテル、ジイソプロピルエーテル、四塩化炭素、石油エーテル、酢酸ローブチルエスチルなどで数回処理することにより、結晶化を促進することができる。

化合物 I は水で沈殿させたのち過当な硫酸好ましくは酢酸の低級アルキルエステルたとえば酢酸メチルエステルまたは酢酸エチルエステルを用いて抽出することもできる。抽出液を過当な乾燥剤たとえば硫酸ナトリウムまたは硫酸マグネシウムで乾燥したのち、好ましくは減圧下にその溶液を蒸発させることにより化合物 I を得る。

時間帯は 17468(9)
キシルアミン、エチルージシクロヘキシルアミンは特に有利である。第3級アミンもまた過剰に使用することができます。さらに酢酸を加えることなしに反応を室温として働くことができる。その反応は発熱して進行するので冷却するのが有利であり、-35° および +60°C の間の温度で、好ましくは +10° および +35°C の間の温度で操作される。反応時間は少なくとも 50 分はかかるはずであり、その反応は遅くとも 2 日後に中止することができ、その複合反応時間を長くしても著しい利益は得られない。反応時間が 6 ~ 20 時間であるのが好ましい。後処理をする際には以下のように行なうのが有利である。すなわち必要な複合にはアミンを除去し且つその反応混合物を酸触したのちに、水で希釈すると難溶性の化合物 I が沈殿してくる。そのようにして製造した化合物 I において R⁵または R⁶が水素

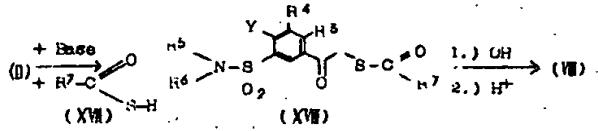
また化合物 I をさらに单離精製することなく
プロトン酸 H-2 で処理することにより、対応
する酸が付加した生成物に至るることもでき
る。

方法の如きによれば式Ⅷの化合物を溶媒中で式Ⅸの既知化合物と反応させる。溶媒としては1~4個の炭素原子を有する低級アルコールならびにアルキル部分に1~4個の炭素原子を有する酢酸の低級アルキルエステルたとえば酢酸メチルエステルおよび酢酸エチルエステルが特に適している。その反応は一般に0°~60°C好ましくは15°~35°Cの恒温範囲で行なわれ、その場合反応時間は5~60時間である。特にR⁵である水素の例にR⁴である高級つた有機残基たとえば第3級ブチルがスルフアモイル基に結合しているような化合物Ⅷ、またはR⁵およびR⁶がそれぞれ置換基として有機基を有するような化合物Ⅷ

は常にこの反応に遅れていることが示される。

方法④を実施するために水を含まない不活性な極性溶媒（たとえばジオキサン、テトラヒドロフラン、酢酸メチルエスセル、酢酸エチルエスセル）中の式Ⅷのメルカブトケトンを式Ⅹのカルボジイミドと1：1のモル比で反応させる。式Ⅷの化合物に対する優秀率R₈およびR₉は、方法④で好ましいとされた値と同一のものが適當である。 0° ～ 40°C 、好ましくは 10° ～ 30°C の温度範囲でその反応を行なうことができその結合反応時間は1～20時間である。

万種のより多くの化合物が水性またはアルコール性溶媒中/少量の塩酸(たとえば KOH)の存在下で式XIVのテオノ酸



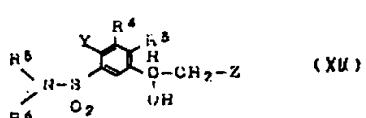
軽くしくはチオ酢酸 ($R^2=CH_3$) と反応させて一般式XIIのチオエステルに変換することができる。それは弱アルカリ性媒質中で式Vの化合物に加水分解される。

もう一つの可能性は化合物Ⅱを不活性ガス中
のアルカリ金属水素化物、たとえばジメチルホ
ルムアミド中の水素化ナトリウムまたはカリウ
ムと0°～40°Cの温度で反応させることにある。
それを化合物Ⅲに導く方法は文献に知られてい
る。

方法④によれば一般式Ⅱの化合物を適當な酸化剤好ましくは活性二酸化マンガンで処理し式Ⅰの化合物またはその酸付加物に変換する。溶媒としてハロゲン化炭化水素たとえばメチレン

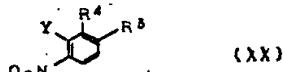
に対する条件と同様である。

万法¹⁾²⁾³⁾⁴⁾においては式XIV(ただし式中、R⁵およびH⁶は水素ではなく、且つR³およびH⁴は異素ではない)の化合物を式XIIIの文献既知の化合物と反応させる。化合物XIVおよびXIIIの有利には1:1ないし1:1.5のモル比で、金属性有機物の反応に対する普遍の不活性且つ水を含まない溶媒好ましくはエーテルまたはテトラヒドロフラン中で反応させる。その際0°~60°Cの過度範囲が避けられ、好ましくは15~35°Cでの温度で操作され且つ反応時間は1~30時間である。その際化合物XIVの溶液に化合物XIIIの溶液を滴加するという方法で行なうことができるが、しかしながら逆の方法が特に有利であり、その場合金属有機化合物XIVの1モル溶液を、上記の溶媒中の化合物XIIIの1ないし1.5モル溶液に滴加する。反応終了後金属有機物の反応に対する常法でその反応

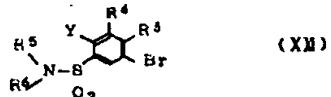


の化合物に変換することにより、式Ⅱの化合物が得られる。化合物Ⅲをハロゲン化アルキルとして式Ⅲのナオ族素と反応させ、式Ⅳのイソチウロニウム塩を生成する。その反応条件は方法②

生成物を加水分解する。たとえばその反応生成物を $-5^{\circ}\sim+20^{\circ}\text{C}$ の温度で飽和の水性塩化アンモニウム溶液中 $6\sim8$ のpH範囲に保つという方法で行なわれる。そのようにして得られた式Iを有する化合物のそれより先の後処理は方法b)と同様に行なわれる。方法a)で使用される式XIIの化合物はたとえば式XX



の化合物のニトロ基に対するメタ位をブロム化し、そのニトロ基を還元しそのようにして得られたアミノ化合物をジアゾ化して Meerwein 反応に付し、その後式IVのアミンと反応させて式XII

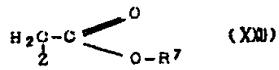


(ただし式中、R5およびR6は水素ではない)の

および副反応が生起しない場合には、化合物Iを $0^{\circ}\sim40^{\circ}\text{C}$ の温度で純粋な酸に加えることができる。しかしながら溶媒中で、たとえば水または有機溶媒たとえばジオキサン、テトラヒドロフラン、エーテル、アルキル部分に $1\sim4$ 個の炭素原子を有する酢酸の低級アルキルエステル、アセトニトリル、ニトロメタン、アセトン、メチルエチルケトンなどの中では操作するのが有利であり、その場合 $1\sim4$ 個の炭素原子を有する低級アルコールが特に適していることが示されている。ここにおいて化合物I 1 モルあたり $1\sim1.5$ モルの酸H-Zが使用されるが、また大量の酸を使用することもできる。 $0^{\circ}\sim40^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $10^{\circ}\sim25^{\circ}\text{C}$ の温度で操作するのが適当である。その反応は過度に発熱的である。

水溶液中で操作する場合一般に化合物Iの酸H-Zを加えることにより行なわれる。

化合物に置換することにより得られる。以後に化合物XIIを文献既知の方法により不活性な水を含まない溶媒（たとえばテトラヒドロフランまたはジエチルエーテル）中で式XIIの化合物に変換する。方法a)で使用される式XIIの化合物は大部分文献既知であり、式IVのチオ尿素を一般式XIII



（ただし式中、R7は水素、メチルまたはエチルを表すのが好ましく、且つ2は塩素または臭素を表す）の α -ハログン誘導体またはそのエスカルと反応させることにより得られる [R.C. Elderfield著 [Heterocyclic Compounds] 第5巻第6/6頁(1957)参照]。

式Iの化合物は適当な溶媒中で式H-Zの酸と可逆的に反応する。それらが液体であるかまたは実質的に 40°C 未満の融点を有する場合、

こくそれらのみ対応する酸付加化合物が分離してくれる。かねかねられる場合には注油酥く水を加热させることにより本発明による酸を半脱するのか調査であり、媒報範囲により半脱するのが好ましい。有機溶媒中で操作する場合それらの酸H-Zを加えたのちしばしば酸付加塩が無害性で沈殿する。溶媒が冷られる場合には必須ならば前段階で溶解したのちに適当な沈殿剤を用いて酸付加化合物を沈殿させる。沈殿剤としては同様の目的で方法Iに記載した溶媒が適している。

上記の酸付加生成物はまたさわめて高純度の場合しばしば粘稠性の油の形でかまたは無定形のガラス状生成物として沈殿する。これらの無定形生成物は必要な場合には有機溶媒で処理しながら $40^{\circ}\sim80^{\circ}\text{C}$ に加温することにより、しばしば結晶化させることができる。結晶化を促進

する触媒としては特にアルキル部分にノーマイの炭素原子を有する酢酸の低級アルキルエステルたとえば酢酸メチルエスチル、酢酸エチルエスチル、酢酸-カーボブチルエスチル、ならびに酢酸ジアルキルケトンたとえばアセトンまたはメチルエチルケトン、低級ジアルキルエーテルたとえばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルまたはジーコーブチルエーテル、ならびにアセトニトリル、ニトロメタンが適当であり、ある場合にはまた低級アルコールたとえばメタノール、エタノール、イソプロパノールまたはカーボタノールも適当である。

上記の液付加生成物は適当な溶媒中塩基で処理するなどにより、プロトンを脱離して一般式Iの化合物を生成することができる。塩基としてはたとえば無機の水酸化物たとえば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、

の他の市販もまた使用することができる。化合物Iを生成するこの反応は自動的に生じる。その反応は-35°~+100°C. 軽々しくないしメタノールで行なわれる。水と並和しうる市販酸を併用した場合、必ずながら前もつてその反応混合物を蒸発したのちに、水を加えることにより式Iの遊離塩基を脱離させる。水と併用しない酸類を使用する場合には、反応後その反応混合物を水洗し、必要な前もつて蒸発したのちに有機溶媒を蒸発させるという操作を行なうのが有利である。

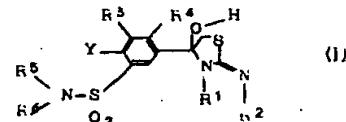
本発明による式Iの化合物またはそれらの生物学的活性を有する他のうち、R¹がメチル、エチル、アリルまたはシクロプロビルを表わし、R²が結合によりノーマイの炭素原子を有するアルコキシ基により置換されたノーマイの炭素原子を有するアルキルまたはアルクニル基、S-

水酸化カルシウムまたは水酸化バリウム、炭酸塩または重碳酸塩たとえば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重碳酸ナトリウムまたは重碳酸カリウム、アンモニアおよびアミンたとえばトリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ビペリジン、メチルジシクロヘキシルアミンの溶液がある。

水性系質中で操作する場合難溶性の遊離塩基性化合物Iが沈殿し、溶解するかまたは有機溶媒軽く市販エチルエスチルを用いて抽出することにより分離し且つ再結することができる。有機の触媒としてたとえばノーマイの炭素原子を有する低級アルコール軽くメタノールおよびエタノールが挙げているが、酢酸エスチル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレンクリールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミドおよびそ

の他の炭素原子を有するシクロアルキル基およびベンジル基を表わし、Yが塩基または異素を表わし、R³が水素を表わす場合にR⁴が塩基または異素を表わすか、またはR⁴が水素を表わす場合にR³が塩基または異素を表わし、且つR⁵およびR⁶は水素を表わす場合の化合物が特に興味深い。

実施例に記載したメ-（3-スルファモイル-フェニル）-1,3-チアソリジン-メオール以外に、たとえばつきの数に一括記載した一般式I



の化合物またはそれらの液付加生成物もまた本発明により得ることができます。

<u>A6</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>H⁵</u>	<u>H⁶</u>	<u>Y</u>	<u>A6</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>H⁵</u>	<u>H⁶</u>	<u>R⁶</u>	<u>Y</u>
1	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆	H	H	C ₆	17	CH ₃	CH ₂ -OCH ₃	H	C ₆	H	CH ₃	C ₆	
2	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	H	C ₆	H	H	C ₆	18	C ₂ H ₅	—	H	C ₆	H	CH ₃	C ₆	
3	C ₂ H ₅	—	H	C ₆	H	H	C ₆	19	CH ₃	CH ₂ -	H	C ₆	H	C ₂ H ₅	C ₆	
4	CH ₃	—	H	C ₆	H	H	C ₆	20	CH ₃	CH ₂ CH(OCH ₃)-CH ₂	H	C ₆	H	n-C ₃ H ₇	C ₆	
5	—	—	H	C ₆	H	H	C ₆	21	C ₂ H ₅	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	C ₆	H	n-C ₄ H ₉	C ₆	
6	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	H	C ₆	H	H	C ₆	22	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆	H	n-C ₄ H ₉	C ₆	
7	C ₂ H ₅	-CH ₂ -	H	C ₆	H	H	C ₆	23	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	C ₆	H	CH ₂ -	C ₆	
8	CH ₃	CH ₂ CH=CH ₂	H	C ₆	H	H	C ₆	24	CH ₃	—	H	C ₆	H	CH ₂ -	C ₆	
9	CH ₂ =CH-CH ₂	CH ₂ -CH=CH ₂	H	C ₆	H	H	C ₆	25	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	C ₆	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	C ₆	
10	CH ₃	-(CH ₂) ₃ -OC ₂ H ₅	H	C ₆	H	H	C ₆	26	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	Br	H	H	C ₆	
11	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -C ₂ H ₅	H	C ₆	H	H	C ₆	27	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	H	Br	H	H	C ₆	
12	C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -OC ₂ H ₅	H	C ₆	H	H	C ₆	28	CH ₃	CH ₂ -OH(CH ₃) ₂	H	Br	H	H	C ₆	
13	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -OC ₂ H ₅	H	C ₆	H	H	C ₆	29	CH ₃	(CH ₂) ₂ -	H	Br	H	H	C ₆	
14	CH ₃	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	C ₆	H	H	C ₆	30	O ₂ H ₅	—	H	Br	H	H	C ₆	
15	CH ₃	CH ₃	H	C ₆	CH ₃	CH ₃	C ₆	31	CH ₂ =CH-CH ₂	CH ₂ -CH=CH ₂	H	Br	H	H	C ₆	
16	CH ₃	CH ₂ -	H	C ₆	CH ₃	CH ₃	C ₆	32	C ₂ H ₅	—	H	Br	H	H	C ₆	

<u>A6</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>H⁵</u>	<u>H⁶</u>	<u>Y</u>	<u>A6</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>H⁵</u>	<u>H⁶</u>	<u>Y</u>
33	CH ₃	—CH ₂ -CH-CH ₃	H	Br	H	H	C ₆	46	C ₂ H ₅	—	H	CH ₃	H	H	C ₆
34	CH ₃	CH ₃	H	Br	H	H	Br	49	CH ₃	—	H	CH ₃	H	H	C ₆
35	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	Br	H	H	Br	50	CH ₃	-CH ₂ -CH-CH ₃	H	CH ₃	H	H	C ₆
36	C ₂ H ₅	CH ₃ CHOH ₂ CH ₃	H	Br	H	H	Br	51	CH ₃	CH ₃	H	C ₆	H	H	Br
37	CH ₃	—	H	Br	H	H	Br	52	C ₂ H ₅	CH ₂ -OH(CH ₃) ₂	H	C ₆	H	H	Br
38	CH ₃	-CH ₂ -	H	Br	H	H	Br	53	CH ₃	—	H	C ₆	H	H	Br
39	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	H	Br	H	H	Br	54	C ₂ H ₅	(CH ₂) ₂ -	H	C ₆	H	H	Br
40	C ₂ H ₅	—CH ₂ -CH-CH ₃	H	Br	H	H	Br	55	C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH-CH ₃	H	C ₆	H	H	Br
41	CH ₂ =CH-CH ₂	CH ₂ -CH=CH ₂	H	Br	H	H	Br	56	CH ₂ =CH-CH ₂	CH ₂ -CH=CH ₂	H	C ₆	H	H	Br
42	CH ₂ -	CH(CH ₃) ₂	H	Br	H	H	Br	57	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	H	Br
43	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	H	C ₆	58	C ₂ H ₅	CH(CH ₃) ₃	H	CH ₃	H	H	Br
44	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	CH ₃	H	H	C ₆	59	CH ₃	-CH ₂ -CH-CH ₃	H	CH ₃	H	H	Br
45	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	H	CH ₃	H	H	C ₆	60	CH ₃	—	H	CH ₃	H	H	Br
46	CH ₂ =CH-CH ₂	CH=CH-CH ₂	H	CH ₃	H	H	C ₆	61	CH ₃	CH ₃	C ₆	H	H	S	Br
47	C ₂ H ₅	CH ₂ -	H	CH ₃	H	H	C ₆	62	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₆	H	H	H	Br
								63	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	C ₆	H	H	H	Br

特開昭52-17468 (14)

M	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Y
64	C ₂ H ₅	-CH(CH ₃) ₂ COCH ₃	Cl	H	H	H	Br
65	CH ₃	-CH ₂ -CH-CH ₃	Cl	H	H	H	Br
66	C ₂ H ₅	-H	Cl	H	H	H	Br
67	CH ₃	OH ₂ -	Br	H	H	H	Br
68	CH ₂ =CH-CH ₂	CH ₂ -CH-CH ₂	Br	H	H	H	Br
69	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br	H	H	H	Br
70	CH ₃	-	Br	H	H	H	Br
71	CH ₃	CH ₃	Br	H	H	H	Cl
72	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br	H	H	H	Cl
73	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	Br	H	H	H	Cl
74	CH ₃	OH(CH ₃) ₂	Br	H	H	H	Cl
75	CH ₂ -CH-CH ₂	CH ₂ -CH-CH ₂	Br	H	H	H	Cl
76	C ₂ H ₅	-H	Br	H	H	H	Cl
77	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	Br	H	H	H	Cl
78	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	Cl
79	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	H	Cl

M	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Y
80	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	H	Cl
81	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	Br
82	CH ₃	CH ₂ -CH-CH ₃	CH ₃	H	H	H	Br
83	CH ₂ -CH-CH ₂	CH ₂ -CH-CH ₂	CH ₃	H	H	H	Br
84	CH ₃	CH ₂ -	CH ₃	H	H	H	Br

本法による生成物は有用な医薬品でありきわめて強い利尿作用および塩分排泄作用により特記される。

4-アリール-1,3-チアゾリジン-4-オール誘導体の肛門直腸性、中枢神経系刺激作用および利尿作用に關しては、二、三の特許明細書（ドイツ公開特許第1,935,674号明細書、米国特許第3,671,534号明細書を参照）に報告されていて、そこには芳香環にスルホニアミド基が結合していない化合物について論じられており、その利尿作用はチアゾリジン環の特定の置

換基にきわめて依存している。驚くべきことは本法による新規な生成物は、これらの特許の核置換に関係なくベンゼン環の3位にスルホニアミド基を導入することにより、きわめて強い塩分排泄利尿作用を有し、しかもそれらは定性的にも定量的にも既知のチアゾリジン誘導体よりもあきらかにすぐれている。さらにあまり認められない肛門直腸性および中枢神経系刺激作用成分ははるかに抑制されている。

新規な本法による生成物の塩分排泄利尿作用は経口により50mg/kgの単位投与量でラットにおいて決定された。それによるとそれらは塩分排泄利尿活性を有することが知られているチアジド群たとえばヒドロクロロチアジドの商業上の製剤およびクロルサリドンの商業上の製剤よりも優れている。さらに新規な本法による製品は、おそらくクロルサリドンのそれに相当する

程の長期持続性の作用時間において秀でている。それゆえに新規な本法による生成物は特に高血圧状態の治療に適しており、その場合現在一般に行なわれているようにそれらは血圧降下剤と組み合わせて使用される。

新規な本化合物の治療上の製剤としてはなかなかよく錠剤、糖衣丸、カプセル剤、坐薬ならびに非経口的（静脈内、皮下および筋肉内）投与のためのアンプルがある。本法による生成物は好ましくはこれらの酸付加生成物の形でこれらの製剤に含まれる。治療上の単位投与量は5~500mgである。これらの製剤は特に高血圧の治療においては普通の試験剤および粗体の前に抗高血圧剤、たとえばレセルビン、ヒドラジン、クアネオジン、4-メテルドーバまたはクロニジンをも含有することができる。

その他カリウム嚮導性化合物、たとえばア

特開昭57 17468 (15)

ルドステロン拮抗物質たとえはスピロノラクトン、またはブゾイドアルドステロン拮抗物質たとえはトリアムテレンまたはアミロリドとの比較上の組み合せ剤が興味深く、さらに種々の選用形、たとえは糖衣丸、錠剤、薄膜錠剤、シロップなどにおける付加換が問題になる。

以下の例において実施例の融点および分解点は補正されていない。IRスペクトルはKBr中で測定され、記載されているIRスペクトルのデータは機械的に測定されたスペクトルであり尚ほに補正されていない。

実施例1 3-エチル-2-エチルイミノ-4-
(3,4'-ジクロル-5'-スルフアモイルフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

a) 3,4'-ジクロル-5'-スルフアモイル安息香酸をチオニルクロリド100mL中で還流浴均

熱を付して4時間煮沸し、0°で20時間放置したのち結晶性の3,4'-ジクロル-5'-スルフアモイルベンゾイルクロリドを分離する。無色結晶、m.p. 175°C (分解)。

b) ジエチルエーテル400mL中のN-ニトロゾ-4-メチル尿素50gから製造したシアゾメタンの乾燥浴液中に、-5°ないし+5°Cでシアゾメタンを用いる操作に必要な保安方法を厳守しながら、3,4'-ジクロル-5'-スルフアモイルベンゾイルクロリド25gを少量ずつ搅拌下に加え、且つ3',4'-ジクロル-5'-スルフアモイル-ジアゾアセトフェノンの淡黄色の結晶性状物 [m.p. 204°C (分解)]を採取する。

c) 3',4'-ジクロル-5'-スルフアモイル-ジアゾアセトフェノン25gをジエチレンクリコールジメチルユーテル100mLおよび濃塩酸50mLの浴却且つ搅拌された浴液中に少量ず

つ加え、水1リットルを用いて2,3',4'-トリクロル-5'-スルフアモイルアセトフェノンを沈殿させる。無色結晶、m.p. 191°(イソプロパノール)。

d) 2,3',4'-トリクロル-5'-スルフアモイル-アセトフェノン6gおよび1,3-ジエチルチオ尿素6gをメタノール40mL中40°で15分間加温し、ジイソプロピルエーテル200mLを用いて3-エチル-2-エチルイミノ-4-(3,4'-ジクロル-5'-スルフアモイルフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール-塩酸塩を沈殿させ、且つ酢酸エチル下に結晶させる。無色結晶、m.p. 158°。

実施例2 3-(3,4'-ジクロル-5'-スルフアモイルフェニル)-3-ヒドロキシ-2,3,6,7-テトラヒドロ-5H-チアゾロ[3,2-a]-ビリッジン塩酸

塩

実施例1 d)に記載した操作と同様にして、2,3',4'-トリクロル-5'-スルフアモイル-アセトフェノン6gおよび3,4,5,6-テトラヒドロ-2-ビリッジン-チオール235gから得られる。m.p. 188°C (分解)。

実施例3 4-(3,4'-ジクロル-5'-スルフアモイルフェニル)-3-イソプロピル-2-イソプロピルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

酸塩

実施例1 d)と同様にして2,3',4'-トリクロル-5'-スルフアモイル-アセトフェノン6gおよび1,3-ジイソプロピル-チオ尿素から得られる。m.p. 171°C (分解)。

実施例4 4-(2,4'-ジクロル-5'-スルフアモイルフェニル)-3-メチル-

2-メチルイミノ-1,3-チアソリジン-4-オール-臭化水素酸塩

a) エタノール 3% 中の 21.4% -ジクロル-5'-
ニトロ-アセトフェノン 8.8 gに鉄粉 6.18 gを
上び濃塩酸 6.8 mlを加えたのち、遮光冷却器を
付して 4 時間煮沸する。溶液を蒸発させたのち
水を加え、酢酸エチルで抽出し、且つ酢酸エ
チルを濃縮することにより $5'$ -アミノ- 21.4%
-ジクロルアセトフェノンを単離する。無色結
晶、m.p. 74° 。

b) 5'-アミノ-2',4'-シクロルアセトフェノン-3,3'を18%塩酸33.0 mlに懸濁し、且つ
亜硝酸ナトリウム11.6 gの水33.0 ml溶液を用い
て0°でジアゾ化する。

次いで上記のシアソニウムクロリドの冷却溶液を、 80_2 を飽和した水酢酸溶液に 0.0 毫升および塩化第二鉄と水和物 / 3% の複性された無機

つきに希釈しないし子として残りの東洋
酸液を滴加し、左様を除去し且つ多量の酢酸エ
ステルを加えたのち活性の α -ブロム- ω , ω' -
ジクロル- $5'$ -スルフアモイル-アセトフェニ
ノンを吸引加温する。四, D. 118-121 C.

8) 2-ブロム-2'.4'-ジクロル-5'-スルフ
アモイル-アセトフェノンクタヒドリ 1.3-ジ
メチルチオ尿素 2.5 g をメタノール 50 ml 中で
20 時間反応させ、4-(2.4-ジクロル-5-
-スルフアモイルフェニル)-3-メチル-2-
-メチルイミノ-1.3-チアゾリジン-4-オ
-ル-臭化水素酸塩の沈殿を析出し、且つアセ
トンで洗浄する。mp. 239°(分解)。

実施例 5 3-(2,4-ジクロル-5-スルフ
-アモイルフェニル)-3-ヒドロキ
シ-2,3,5,6-テトラヒドロイミダ
ゾ[2,1-*b*]チアゾール 増化水素酸塩

時間 17468 (16)
物に少量ずつ加え、室温で 15 分間攪拌し、且
つ水 800 ml を用いて 2% ジクロル - 5'- ク
ロルスルホニル - アセトフェノンを沈殿させる。
m.p. 71°.

c) 2',4'-ジクロル-5'-クロルスルホニル-アセトフェノン&クリを水性アンモニア(25%)20ccおよびメタノール20ccの混合物に加える。10時間放置後その反応容積の半量まで減圧下に蒸発させ、粘晶性の2',4'-ジクロル-5'-スルフアモイル-アセトフェノン(η -p. 166c)を収取する。

d) 酸銀エステル 25.0 g 中 2'.4'-ジクロル-
3'-スルフアモイル-アセトフェノン 26.8 g の
懸濁物に、酸銀エステル 6.0 g 中に臭素 1.6 g
を加えて製造した溶液 20 ml を一滴に加え、臭
素の色が瞬時に消失するまで還流冷却器を付
して煮沸する。

次第例より既記載した操作と同様にして、2-ブロム-2'-メチカルボキシル-5'-スルフアモイド-アセトフェノン3,5-二酸およびイミダゾリジン-2-チオノニアから得られる。m.p. 225°(分解)。

実験例 6 3-エチル-4-(2,4-ジクロル-5-スルファンイルフェニル)-2-イソブチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール無水硫酸
2-ブロム-2',4'-ジクロル-5'-スルファンイル-アセトフェノン 3.5 g を 1-エチル-3-イソブチルチオ硫酸 1.6 g とアセトン 30 mL 中温で 2 時間反応させ、無水硫酸銅エヌカル 30 mL を用いて沈殿させることにより得られる。m.p. 206°(分解)。

実施例7 4-(2,4-ジクロル-5-スルフ
アモイルフェニル)-2-シクロヘ

キシルイミノ-3-メチル-1,3-
チアゾリジン-4-オール臭化水素
酸塩

実施例6と同様にして2-ブロム-2',4'-ジ-
クロル-5'-スルフアモイル-アセトフェノン
3.5タおよび1-シクロヘキシル-3-メチル
チオ尿素1.2タから得られる。m.p. 192°(分
解)。

実施例7 3-アリル-2-アリルイミノ-4-
-(2,4-ジクロル-5-スルフア
モイルフェニル)-1,3-チアゾリ
ジン-4-オール臭化水素酸塩

実施例6と同様にして2-ブロム-2',4'-ジ-
クロル-5'-スルフアモイル-アセトフェノン
3.5タおよび1,3-ジアリルチオ尿素から得
られる。m.p. 202°(分解)。

実施例8 3-エチル-2-エチルイミノ-4-

特開昭52-17468

- (2,4-ジクロル-5-スルフア
モイルフェニル)-1,3-チアゾリ
ジン-4-オール臭化水素酸塩

実施例10に記載した操作と同様にして、2-
ブロム-2',4'-ジクロル-5'-スルフアモイ
ル-アセトフェノン3.5タおよび1,3-ジエチ
ルチオ尿素1.3タから得られる。m.p. 202°
(分解)。

実施例10 4-(2,4-ジクロル-5-スル
フアモイルフェニル)-3-シク
ロヘキシル-2-シクロヘキシル
イミノ-1,3-チアゾリジン-4-
-オール臭化水素酸塩

2-ブロム-2',4'-ジクロル-5'-スルフア
モイルアセトフェノン3.5タを酢酸エステル
40ml中で1,3-ジシクロヘキシルチオ尿素
2.4タと反応させる。20℃で一夜放置後結晶

を撈取し且つ酢酸エステルで洗浄する。m.p.
161~163°。

実施例11 4-(2,4-ジクロル-5-スル
フアモイルフェニル)-3-シク
ロプロビル-2-シクロプロビル
イミノ-1,3-チアゾリジン-4-
-オール臭化水素酸塩

実施例10に記載した操作と同様にして、2-
ブロム-2',4'-ジクロル-5'-スルフアモイ
ル-アセトフェノン3.5タおよび1,3-ジシク
ロプロビルチオ尿素1.6タから得られる。m.p.
226°C(分解)。

実施例12 3-ブチル-2-ブチルイミノ-
4-(2,4-ジクロル-5-スル
フアモイルフェニル)-1,3-
チアゾリジン-4-オール臭化水
素酸塩

実施例10に記載した操作と同様にして、2-
ブロム-2',4'-ジクロル-5'-スルフアモイ
ル-アセトフェノン3.5タおよび1,3-ジブチ
ルチオ尿素1.9タから得られる。m.p. 194°C
(分解)。

実施例13 2-ベンジルイミノ-4-(2,4-
-ジクロル-5-スルフアモイル
フェニル)-3-メチル-1,3-
チアゾリジン-4-オール臭化水
素酸塩

実施例10に記載した操作と同様にして、2-
ブロム-2',4'-ジクロル-5'-スルフアモイ
ル-アセトフェノン3.5タおよび1-ベンジル
-3-メチルチオ尿素1.8タから得られる。
m.p. 173°C(分解)。

実施例14 4-(2,4-ジクロル-5-スル
フアモイルフェニル)-3-メチ

ル-2-(2-フエニルエチルイ
ミノ)-1,3-チアソリジン-4
-オール臭化水素酸塩

実施例10に記載した操作と同様にして、2-ブロム-2',4'-ジクロル-5'-スルフアモイル-アセトフェノン3.5gをよびノーメテル-3-(2-フエニルエチル)-テオ尿素2.0gから得られる。m.p. 164~165°C (分解)。

実施例15 キ-(2,4-ジクロル-5-スルフアモイルフェニル)-3-メチル-2-(2-メトキシプロピルイミノ)-1,3-チアソリジン-4-オール臭化水素酸塩

実施例10に記載した操作と同様にして、2-ブロム-2',4'-ジクロル-5'-スルフアモイルアセトフェノン3.5gをよびノーメテル-3-(2-メトキシプロピル)-テオ尿素1.6g

から得られる。m.p. 196°C (分解)。

実施例16 キ-(2,4-ジクロル-5-スルフアモイルフェニル)-3-メチル-2-(2-メチルイミノ)-1,3-チアソリジン-4-オール

キ-(2,4-ジクロル-5-スルフアモイルフェニル)-3-メチル-2-(2-メチルイミノ)-1,3-チアソリジン-4-オール臭化水素酸塩2.4gをメタノール60mL中でトリエチルアミン4gと反応させ、熱浴浴上で50°C 5分間加温し水250mLを用いて沈殿させる。m.p. 187~190°C (分解)。

実施例17 キ-(3,4-ジメチル-5-スルフアモイルフェニル)-3-メチル-2-(2-メチルイミノ)-1,3-チアソリジン-4-オール臭化水素酸塩

a) 3,4-ジメチル-5-スルフアモイル-テオ尿素2.5gをテオニルクロリド600mL中でHClの発生が止むまで加热し、過剰のテオニルクロリドを減圧下に蒸発させ、ジンプロピルエーテル150mLを加えたのち攪拌している3,4-ジメチル-5-スルフアモイル-ベンゾイルクロリドを加える。m.p. 168°C。

b) ニートロソーナ-メチル尿素2.0gから得めたジエチルエーテル800mL中のシアソメタンの熱水溶液に、実施例10に記載した操作と同様にして3,4-ジメチル-5-スルフアモイル-ベンゾイルクロリド2.5gを加えると、得る3,4-ジメチル-5-スルフアモイル-ジアソニアセトフェノンが得られる。m.p. 174°C (分解)。

c) 実施例10に記載した操作と同様にして、3,4-ジメチル-5-スルフアモイル-ジアソ

アセトフェノン12.7gをジエチレンクリコールジメチルエーテル100mL中で3%臭化水素酸20mLの混合液と反応させると、2-ブロム-3',4'-ジメチル-5'-スルフアモイル-アセトフェノン (m.p. 169°C) が得られる。

d) 実施例6に記載した操作と同様にして、2-ブロム-3',4'-ジメチル-5'-スルフアモイル-アセトフェノン3.1gを1,3-ジメチルテオ尿素1.1gと反応させ、キ-(3,4-ジメチル-5-スルフアモイルフェニル)-3-メチル-2-(2-メチルイミノ)-1,3-チアソリジン-4-オール臭化水素酸を加えると、m.p. 252~255°C (分解)。

実施例18 3-エチル-4-(3,4-ジメチル-5-スルフアモイルフェニル)-2-イソブチルイミノ-1,3-チアソリジン-4-オール臭化水

実験場

実験例6 HCl酸化した操作と同様にして、2-ブロム-3',4'-ジメチル-5'-スルフアモイル-アセトフェノン3.1gをより1-Eチル-3-イソブチルオルガニカル1.7gから供られる。
m.p. 145°C (分解)。

実験例19 3-アリル-2-アリルイミノ-(3,4-ジメチル-5-スルフアモイルフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール
塗化水素酸化
塗化水素酸化した操作と同様にして、2-ブロム-3',4'-ジメチル-5'-スルフアモイル-アセトフェノン3.1gをより1,3-ジアリルオルガニカル1.6gから熱縮かで供られ。その物質をエーテル下に塗化させると、m.p. 138~140°C (分解)。

実験例20 4-(3,4-ジメチル-5-スル

クロリド)100mL中で3-ブロム-4-クロル-5-スルフアモイル-ベンゾイルクロリド(m.p. 200°C)に溶解する。

b) 実験例1 b) HCl酸化した操作と同様にして、3-ブロム-4-クロル-5-スルフアモイル-ベンゾイルクロリド3.3gをジアゾメタンで処理し3'-ブロム-4'-クロル-5'-スルフアモイル-ジアゾアセトフェノン[m.p. 193°C (分解)]に変換し且つ脱臭地する。

c) 実験例1 c) HCl酸化した操作と同様にして、3'-ブロム-4'-クロル-5'-スルフアモイル-アセトフェノン6.9gから2,3'-ジブロム-4'-クロル-5'-スルフアモイル-アセトフェノン(m.p. 185°C)が得られ、それを実験例1 a) に用いた操作と同様にして1,3-ジメチルオルガニカルと反応させてm.p. 202°C (分解)。

d) 4-(3-ブロム-4-クロル-5-スルフ

時間 M.P. 17468 (19)
アモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール

4-(3,4-ジメチル-5-スルフアモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール塗化水素酸化2.5gを40°C加熱した水150mL中2Nアンモニア10mLで処理し且つ加熱で2時間搅拌することにより得られる。m.p. 182°C (分解)。

実験例21 4-(3-ブロム-4-クロル-5-スルフアモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール
塗化水素酸化

a) 実験例1 f) a) HCl酸化した操作と同様にして、3-ブロム-4-クロル-5-スルフアモイル-安息香酸(m.p. 270°C)0.8gをテオニル

アモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール塗化水素酸化することとする。

実験例22 4-(3-クロル-4-メチル-5-スルフアモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール
塗化水素酸化

a) 実験例1 f) a) HCl酸化した操作と同様にテオニルクロリド2.0gを用いて3-クロル-4-メチル-5-スルフアモイル-安息香酸(m.p. 250~252°C)0.7gを3-クロル-4-メチル-5-スルフアモイル-ベンゾイルクロリド(m.p. 168°C)に溶解する。

b) 実験例1 b) HCl酸化した操作と同様にして3-クロル-4-メチル-5-スルフアモイル-ベンゾイルクロリド2.6gをジアゾメタンで処理し3'-クロル-4'-メチル-5'-スルフアモイル-ベンゾイルクロリド267gをジアゾメタンで処理する。

外し、 $3'$ -クロル- $4'$ -メチル- $5'$ -スルフアモイル-ジアゾアセトフェノン (m.p. 184°C) が得られる。

c) 実験例1の(1)に記載した操作と同様にして $3'$ -クロル- $4'$ -メチル- $5'$ -スルフアモイル-ジアゾアセトフェノンクリから 2 -ブロム- $3'$ -クロル- $4'$ -メチル- $5'$ -スルフアモイル-アセトフェノン (m.p. 174~176°C) が得られる。

d) 実験例6に記載した操作と同様にして 2 -ブロム- $3'$ -クロル- $4'$ -メチル- $5'$ -スルフアモイル-アセトフェノン 3 gを $1,3$ -ジメチルチオ尿素 1.2 gと反応させて、 $\alpha-(3'$ -クロル- $4'$ -メチル- $5'$ -スルフアモイルフェニル)- β -メチル- γ -メチルイミノ- $1,3$ -テアゾリジン- δ -オール臭化水素酸塩 (m.p. 160°C (分解)) が得られる。

スルフアモイル-アセトフェノン- 2 -チオールを加熱し、水で数回洗浄する。 0.78g の淡黄色結晶。

b) インプロバノール 50 ml中の 2 -ブロム- 1 -イミダゾリン 3 gに無水氯化中 -10 °で $2',4'$ -ジクロル- $5'$ -スルフアモイル-アセトフェノン- γ -チオール 6 gを少しづつ加え。 20 °で 10 時間そして 95 °で 1 時間煮拌 $1,3$ -ジエチルエーテル 100 mlを用いて $\alpha-(2,4$ -ジクロル- $5'$ -スルフアモイルフェニル)- β -ヒドロキシ- $2,3,5,6$ -テトラヒドロイミダゾン [2,1-b] テアゾール臭化水素酸塩を析出させる。この粗略な無定形生成物をメタノール下に、そしてアセトン下に結晶化させる。m.p. 215~221°C (分解)。

実験例24 $\alpha-(3,4$ -ジクロル- $5'$ -スルフアモイルフェニル)- β -メチ

精製²²⁾ 17468 (2)
実験例23 $\alpha-(2,4$ -ジクロル- $5'$ -スルフアモイルフェニル)- β -ヒドロキシ- $2,3,5,6$ -テトラヒドロイミダゾン [2,1-b] テアゾール臭化水素酸塩

a) チオ尿素 2 gを不活性气体 (窒素) 下エタノール 20 mlに溶解し、且つ 40% 水性水酸化カリウムが融で正確に中和する。ついで 2 -ブロム- $2',4'$ -ジクロル- $5'$ -スルフアモイル-アセトフェノン 3 gを加え 20 °で 3 時間搅拌する。この反応液を水 100 ml中和物性下に注ぎ、 2 -アセチルチオ- $2',4'$ -ジクロル- $5'$ -スルフアモイル-アセトフェノンの粗形の結晶を析出し、さらに重ねすることなく無水氯化中 5% 水性水酸化ナトリウム溶液に加え、 20 °で 90 分搅拌せし、且つ 2N 塩酸を用いてpH 1 IC調節する。結晶性の $2',4'$ -ジクロル- $5'$ -

ル- 2 -メチルイミノ- $1,3$ -テアゾリジン- δ -オール臭化水素酸塩

a) 実験例1の(1)に記載した操作と同様にして、 4 g岩臭化水素酸塩 50 mlを用いて $2',4'$ -ジクロル- $5'$ -スルフアモイル-ジアゾアセトフェノン 2.5 gを 2 -ブロム- $2',4'$ -ジクロル- $5'$ -スルフアモイル-アセトフェノンに溶解する。m.p. 180°C。

b) 2 -ブロム- $2',4'$ -ジクロル- $5'$ -スルフアモイル-アセトフェノン 2.5 gおよび $1,3$ -ジメチルチオ尿素 1.2 gから $\alpha-(3,4$ -ジクロル- $5'$ -スルフアモイルフェニル)- β -メチル- γ -メチルイミノ- $1,3$ -テアゾリジン- δ -オール臭化水素酸塩が得られる。m.p. 169~170°C (分解)。

実験例25 $\alpha-(2,4$ -ジクロル- $5'$ -スル

フアセイルフェニル) - 3 - メチル - 2 - メチルイミノ - 1,3 - テアゾリジン - 4 - オール。

a) 実施例 4)IC 記載した操作と同様にして、2,4 - ジクロル - 3 - クロルスルホニル - アセトフェノン 20.0 g を酢酸エスチル 200 mL 中で臭素 1/1.29 と反応させ、溶媒を除去しセメント化した 2 - プロム - 2',4'-ジクロル - 5' - クロルスルホニル - アセトフェノンをジイソプロピルエーテル下に結晶化させる。m.p. 84~85°C。

b) 2 - プロム - 2',4'-ジクロル - 5' - クロルスルホニル - アセトフェノン 18.0 g を酢酸エスチル 150 mL 中で 1,3 - ジメチルチオ尿素 5.0 g と混合し、室温で 3 時間攪拌し且つ結晶性の α - (2,4 - ジクロル - 3 - クロルスルホニル) - 3 - メチル - 2 - メチルイミノ - 1,3 - テアゾリジン - 4 - オール臭化水素酸塩を実施例 3)IC 記載した操作と同

様に別する。m.p. 202°C (分解)。

c) α - (2,4 - ジクロル - 3 - クロルスルホニル) - 3 - メチル - 2 - メチルイミノ - 1,3 - テアゾリジン - 4 - オール臭化水素酸塩 4.6 g をガス状アンモニア 10.0 g のメタノール 2.0 mL 溶液に搅拌下に加える。1 夜室温で放置後溶液の容量を減圧下に約 30 mL まで濃縮し、且つ水 100 mL を用いて α - (2,4 - ジクロル - 3 - クロルスルホニル) - 3 - メチル - 2 - メチルイミノ - 1,3 - テアゾリジン - 4 - オールを沈殿させる。m.p. 186~189°C (分解)。

実施例 26

α - (2,4 - ジクロル - 3 - クロルスルホニル) - 3 - メチル - 2 - メチルイミノ - 1,3 - テアゾリジン - 4 - オール - 臭化水素酸塩 4.6 g を実施例 3)IC 記載した操作と同

様にして以下の各化合物と反応させることにより、下記の各化合物が得られる。

a) 40% メチルアミン溶液 4.6 g との反応により α - (2,4 - ジクロル - 3 - メチルスルフアセイルフェニル) - 3 - メチル - 2 - メチルイミノ - 1,3 - テアゾリジン - 4 - オール [m.p. 182°C (分解)] が得られる。

b) ローブロビルアミン 2.5 g との反応により α - (2,4 - ジクロル - 3 - ブロビルスルフアセイルフェニル) - 3 - メチル - 2 - メチルイミノ - 1,3 - テアゾリジン - 4 - オール (m.p. 180°C (分解)) が得られる。

c) フ - フエニルエチルアミン 1.8 g およびトリエチルアミン 4.6 g との反応により、 α - [2,4 - ジクロル - 3 - (2 - フエニル - エチルスルフアセイル) - フエニル] - 3 - メチル - 2 - メチルイミノ - 1,3 - テアゾリジン - 4 - オー

ル (m.p. 163°C (分解)) が得られる。

d) ジ - ローブロビルアミン 4.6 g との反応により α - (2,4 - ジクロル - 3 - ジ - ローブロビルスルフアセイル - フエニル) - 3 - メチル - 2 - メチルイミノ - 1,3 - テアゾリジン - 4 - オール [m.p. 165°C (分解)] が得られる。

実施例 27 α - (3 - N - ベンジル - N - メチルスルフアセイル - 2,4 - ジクロル - フエニル) - 3 - メチル - 2 - メチルイミノ - 1,3 - テアゾリジン - 4 - オール - 臭化水素酸塩

実施例 10)IC 記載した操作と同様にして、2 - プロム - 5' - N - ベンジル - N - メチルスルフアセイル - 2',4'-ジクロルアセトフェノン 2.6 g を 1,3 - ジメチルチオ尿素 6.0 g と反応させ、弱く加温することにより無定形の沈殿を

硝酸化させる。[m.p. 156℃(分解)]。

実験例28 4-(5-sec-Bチルスルフアモイル-2,4-ジクロル-フエニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-テアゾリジン-4-オール
塩酸化水素溶液

2-ブロム-5'-sec-Bチルスルフアモイル-2',4'-ジクロル-アセトフェノン2,3-9を実験例10に記載にして1,3-ジメチルチオ硫酸の5%と反応させ、実験例27と同じにして硝酸化させる。m.p. 173℃(分解)。

実験例29 4-(2,4-ジクロル-5-ジメチルスルフアモイル-フエニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-テアゾリジン-4-オール
塩酸化水素溶液

実験例10に記載した操作と同様にして2-

ブロム-2',4'-ジクロル-5'-ジメチルスルフアモイル-アセトフェノン1,9を1,3-ジメチルチオ硫酸の5%と反応させ。m.p. 202℃(分解)。

実験例30 4-(2,4-ジクロル-5-ジメチルスルフアモイル-フエニル)-3-シクロヘキシル-2-シクロヘキシルイミノ-1,3-テアゾリジン-4-オール
塩酸化水素溶液

実験例10に記載した操作と同様にして2-ブロム-2',4'-ジクロル-5'-ジメチルスルフアモイル-アセトフェノン3,1%を1,3-ジシクロヘキシルチオ硫酸と反応させ。m.p. 182℃(分解)。

実験例31 4-(3-ベンジルスルフアモイル-2,4-ジクロル-フエニル)-3-メチル-2-メチルイミノ

-1,3-テアゾリジン-4-オール
塩酸化水素溶液

実験例10に記載した操作と同様にして5'-ベンジルスルフアモイル-2-ブロム-2',4'-ジクロル-アセトフェノンムクダを1,3-ジメチルチオ硫酸の5%と反応させ。m.p. 201℃(分解)。

実験例32 実験例27から実験例31までに必须な前駆物質の合成

A) 2',4'-ジクロル-5'-クロルスルホニル-アセトフェノン4,9%をメタノール/5%水中で下記のようにならせてとa)~d)の各化合物が得られる。

b) ベンジルアミン1%およびトリエチルアミン1.5%とを20℃で1夜反応し、水200ml中に注ぎ、塩酸でpH1~3に調節し、且つ酸性の5'-ベンジルスルフアモイル-2',4'-ジ

クロル-アセトフェノンを挿別する。m.p. 116~117℃。

b) この実験例のA, b)に記載した操作と同様にして40%水性ジメチルアミンが5%と以応させ、2',4'-ジクロル-5'-ジメチルスルフアモイル-アセトフェノンを単離する。m.p. 48~100℃(ジイソプロピルエーテルから再結)。

c) この実験例のA, b)に記載した操作と同様にしてN-ベンジル-N-メチルアミン1%およびトリエチルアミン1.5%と反応させて5'-N-ベンジル-N-メチルスルフアモイル-2',4'-ジクロル-アセトフェノン(m.p. 109℃)を生成する。

d) この実験例のA, b)に記載した操作と同様にして2%塩酸アミン3%と反応させ、5'-第二級アミンスルフアモイル-2',4'-ジ

特開昭52-17468(3)

クロルーアセトフェノン(m.p.109°C)を生成する。

B) 塩酸(4%)に加熱した操作と同様にして下記の各化合物からa)~d)の生成が得られる。

a) 酸酸エスチル20g中の2'-メチクロル-

ジメチルスルファモイル-アセトフェノンよりおよび異葉エタリから、2-ブロム-2',4'-ジクロル-2'-ジメチルスルファモイル-アセトフェノン(m.p.133°C)が得られる。

b) 酸酸エスチル20g中の5'-ベンジルスルファモイル-2',4'-ジクロル-アセトフェノンよりおよび異葉エタリから、5'-ベンジルスルファセイル-2-ブロム-2',4'-ジクロル-アセトフェノン(m.p.103°C)が得られる。

c) 酸酸エスチル10g中の5'-メチベンジル

-N-メチルスルファモイル-2',4'-ジクロル-アセトフェノンエタリおよび異葉エタリから5'-N-ベンジル-N-メチルスルファモイル-2-ブロム-2',4'-ジクロル-アセトフェノン(柱状)が得られる。

d) 酸酸エスチル10g中の5'-ジブチルスルファモイル-2',4'-ジクロル-アセトフェノンエタリおよび異葉エタリから、2-ブロム-5'-ジブチルスルファモイル-2',4'-ジクロル-アセトフェノン(柱状)が得られる。

特許出願人 ヘキスト・アクテエンゲゼルシャフト

代理人 弁理士 山 下 白

6.添付書類の目録

明細書	1通
圖面	1通
上申書(優先権主張宣言)	1通
委任状及び法人登録証明書並びにその訳文	各1通
優先権主張の為の第1回出願証明書(但し原明細書添付)及びその訳文/件	各1通
願書副本	1通

7.前記以外の発明者

住所 西ドイツ西フランクフルト/マイン・ハイムヒエン
グエータ3テ番

氏名 ローマン・ムシヤヴェツク